

〔10〕中华人民共和国专利局

〔11〕审定号 CN 1013676B



# 〔12〕发明专利申请审定说明书

〔21〕申请号 86101050

〔51〕Int.Cl<sup>3</sup>

C07D 473 / 22

〔44〕审定公告日 1991年8月28日

〔22〕申请日 86.2.5

〔30〕优先权

〔32〕85.2.7 〔33〕US 〔31〕699,254

〔71〕申请人 默罗塞尔迪克股份公司

地 址 卢森堡彼得勒斯布瓦 122

〔72〕发明人 彼得霍夫

〔74〕专利代理机构 上海专利事务所

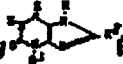
A61K 31 / 52

代理人 徐志奇

说明书页数: 附图页数:

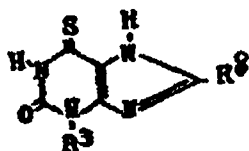
〔54〕发明名称 6-硫代黄嘌呤衍生物的制备方法

〔57〕摘要

一种结构式为  的化合物的制备方法。其中 R<sup>1</sup> 是乙基、正丙基或正丁基, R<sup>2</sup> 是氢、甲基或乙基。该方法是在嘧啶中加入五硫化二磷和黄嘌呤衍生物进行回流加热, 再进行后处理。显示出支气管扩张活性。其副作用减小和半衰期延长。通过将上述化合物给病人服用, 同样可以提供一种达到支气管扩张而且减小不希望有的作用[多尿、镇乙酰苯 (CNS) 活性]的方法。

## 权 利 要 求 书

1. 一种生产结构式为



的化合物的方法，

其中  $R^3$  是乙基、正丙基或正丁基， $R^8$  是氢、甲基或乙基，其特征在于所述的方法是在吡啶中加入五硫化二磷和黄嘌呤衍生物进行回流加热，再进行后处理。

2. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于所述的后处理为：然后用水冷却此溶液，将所产生的悬浮液浓缩，然后将固体收集起来，将这种仍然潮湿的产品悬浮在氢氧化钠溶液中，然后将滤液收集起来，且用盐酸酸化，然后将作为结果产生的沉淀物收集起来，并溶解在氢氧化钠溶液中，所产生的溶液用木炭处理，随后过滤，再用盐酸酸化，将作为结果所产生的沉淀物收集起来，用冰水洗涤，并干燥得产物。

3. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于所述的后处理为：将此溶液冷却至环境温度；用水处理，将此悬浮体在真空中浓缩，进一步用水稀释，再浓缩，收集粗制产品，并用冰水洗涤，将干燥的材料溶解于三氯甲烷，溶液通过硅胶过滤，蒸发三氯甲烷，残留物用丙酮-乙酸结晶。

## 6-硫代黄嘌呤衍生物的制造方法

某些黄嘌呤衍生物以前已用作抗气喘的支气管扩张治疗。例如：已知的3-丙基黄嘌呤[埃坡罗啡啉(Enprofylline)]和1,3-二甲基黄嘌呤(茶碱)均是抗气喘剂和支气管扩张剂,《变态反应(Allergy)》1983年第38期的75—79页,分析了3-丙基黄嘌呤的支气管解痉活性,而《医学假设(Medical Hypotheses)》1962年第8期515—526页的评论认为3-丙基黄嘌呤的效果为茶碱的4—5倍,而不出现茶碱的腺嘌呤拮抗活性。

但是,3-丙基黄嘌呤的一个不利因素是半衰期短,不到2小时,而且也保留了一种极不受欢迎的催吐作用,正和茶碱的情况一样。

唯一的一种特别的1-未取代的硫代黄嘌呤衍生物,特别是3-异丁基-6-硫代黄嘌呤已被制备并测定其支气管扩张活性,[《英国药理学杂志(Brit. J. Pharmacol.)》(1961年),第17期196—207]。这种化合物(表4中第30号化合物与6-硫代可可碱(3,7-二取代的6-硫代黄嘌呤)和6-硫代咖啡碱(1,3,7-三取代的6-硫代黄嘌呤)一起受检测,测定这种化合物的支气管扩张活性的试验只进行了两次,要注意的是所进行的试验次数少,数据没有经过任何统计学分析。

现在人们惊奇地发现,某些6-硫代黄嘌呤衍生物不仅更好地提高了支气管扩张活性,而且也减小了副作用,同时半衰期延长到超过以前所用的相应的黄嘌呤衍生物支气管扩张剂。

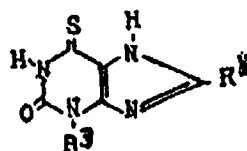
本发明以某些新的黄嘌呤衍生物为目标,能提供更好的支气管扩张活性,而且副作用减小,与已有的支气管扩张剂相比,这些化合物也具有半衰期增长的优点。

因此，本发明的目的在于向各个气喘病患者或有气喘症状的病人提供增进支气管扩张的药物。

本发明的目的还在于增进支气管扩张作用和减小不希望有的副作用。

本发明的另一目的在于提供取得提高支气管扩张活性的新化合物、组合物和方法，这些化合物和组合物的稳定性已提高到超过规定的时间。

本发明已达到这些和其它目的，本发明是以结构式为



的化合物为研究目标，其中 R<sup>3</sup> 是乙基、正丙基或正丁基，R<sup>8</sup> 是氢、甲基或乙基，这样一种化合物显示出更好的支气管扩张活性，而且副作用减小，同时稳定也提高了，特别是其半衰期延长到超过以前所用的相应的化合物和组合物。本发明也通过给病人服用他所需要的、对支气管扩张有效的上述结构化合物量，以提供一种达到支气管扩张并且副作用减小的方法。

本发明的化合物增加了体内稳定性，也就是，半衰期延长到超过一直用于支气管扩张的其它相应的黄嘌呤衍生物，特别是3-丙基黄嘌呤。另外，本发明提供了与其它黄嘌呤化合物，例如：3-丙基黄嘌呤比较提高了支气管扩张活性而且不希望的副作用减小的化合物。

本发明的3-乙基-、3-丙基-和3-正丁基-6-硫代黄嘌呤可以任意地在上述结构式中明确表示的8号位上用甲基或乙基取代。特别好的化合物是3-乙基-6-硫代黄嘌呤和3-丙基-6-硫代黄嘌呤。本发明的这些化合物，可以根据伍德里奇 (Wo ldrige) 和史莱克

(Slack) 在《化学协会杂志》(J. Chem. Soc.) 1962年1863—1868页中所提出的方法，用恰当的前体来合成。

本发明的化合物可以连同任何常用的在药物上可接受的载体或赋形剂掺入到一种药物组合物中来给患者服用，这些化合物可以以游离的或无毒的、在药物学上可接受的盐的形式掺入到这样的药物组合物中，本发明的这些化合物的在药物学上可接受的盐可以通过与等量的有机或无机碱进行通常的反应来制备，这些药物学上可接受的盐包括：钾、钠、胆碱和基本的氨基酸盐，但不限于此。

本发明的组合物可以与一般的可注射的液态载体，例如，水或适合的醇一起供非肠道作用，这些可注射的组合物可以包括用作注射的一般辅药，例如：稳定剂、增溶剂和缓冲剂，这些组合物可以进行肌肉注射、腹膜内注射或静脉注射。

根据本发明的组合物也可以配成含有一种或多种在生理学上可配伍的载体或赋形体的口服固态或液体组合物，这些组合物可以含有诸如结合剂、填充剂，润滑剂和可接受的润湿剂的一般配料，这些组合物可以呈任何方便的形式，例如，片剂、胶囊剂、锭剂、水或油悬浮物、乳剂或在使用前适于用水或其它适合的液态溶剂重新配制的干燥粉剂，以直接或控制释放。

用于口服的液态形式也含有诸如甜味剂、香料、防腐剂 and 乳化剂一类添加剂，此外，也可以配制成用于口服的、含有食用油的非水液态组合物，这些液态组合物可以以一单位剂量方便地封装在如：胶囊中。

本发明的组合物也可以以气溶胶形式局部服用。在本发明的一个特殊方面，通过给病人服用他所需要的、对支气管扩张有效的上述结构化合物量，以达到支气管扩张，并减少了呕吐反应。

为了本发明的目的，通常所用的剂量可在很大的范围内变化，这

取决于各种因素，例如：病人的个人因素，合适的口服剂量可以是50—1000毫克，每天1—4次，而合适的非肠道使用剂量可以是20—500毫克。

本发明将通过下面举实施例的方式进一步详细地加以说明：

### 实施例1

#### 3-乙基-6- 硫代黄嘌呤

将含有11.7克(65毫克分子)3-乙基黄嘌呤的110毫升吡啶放在含有23.5克(106毫克分子)五硫化二磷的135毫升吡啶的悬浮体中处理，温度从25℃升至40℃。

对反应混合物回流加热(伴随溶解作用)4小时，然后把350毫升水缓慢加入进行冷却，将所产生的亮绿色的悬浮液缩至200毫升左右，然后将固体收集起来。

将这种仍然潮湿的产品悬浮在100毫升当量浓度为2的氢氧化钠溶液中，然后将滤液收集起来，且用当量浓度为5的盐酸酸化至pH值为2—3。

然后将作为结果产生的沉淀物收集起来，并溶解在50毫升当量浓度为2的氢氧化钠溶液中，所产生的溶液用0.4克木炭处理，随后过滤，再用当量浓度为2的盐酸酸化到pH值为2。

将作为结果所产生的沉淀物收集起来，用冰水洗涤，并干燥，结果得到熔点为278—280℃的-乙基-6-硫代黄嘌呤10.3克(收获率为80.7%)。

对 $C_7H_5N_4O S$ (分子量为196.24)进行计算的分析：

计算值 C 42.85% H 4.11% N 28.55% O 8.15% S 16.34%

实际值 C 42.97% H 4.14% N 28.44% O 7.96% S 16.49%

### 实施例2

#### 3-丙基-6- 硫代黄嘌呤

将含有9.32克(48 毫克分子)3- 丙基黄嘌呤的80毫升吡啶放在含有17.33 克(78 毫克分子) 五硫化二磷的80毫升吡啶的悬浮体中处理, 以实施例1 相类同的方法处理, 可得到8.9 克3-丙基-6- 硫代黄嘌呤, 通过甲醇- 丙酮再结晶可产生熔点为249 —250 °C 的针状结晶体7.4 克( 收获率为59%)。

对  $C_7H_6N_4O S$  ( 分子量为210.26 ) 进行计算的分析:

计算值: C 45.7% H 4.79% N 26.65% O 7.61% S 15.25%

实际值: C 45.88% H 4.84% N 26.66% O 7.36% S 15.26%

#### 实施例3

##### 3-丁基-8- 乙基-6- 硫代黄嘌呤

将11.8克(50 毫克分子)3- 丁基-8- 乙基黄嘌呤( 熔点为304 —309 °C ) 和18.2克(82 毫克分子) 五硫化二磷加入到170 毫升吡啶中回流加热2 小时, 将此溶液冷却至环境温度; 用110 毫升水缓慢地处理( 放热的), 将此悬浮体在真空中于60°C 时浓缩至100 毫升, 进一步用140 毫升水稀释, 再浓缩至120 毫升左右, 收集粗制产品, 并用冰水洗涤, 将干燥的材料(11.1 克) 溶解于100 毫升左右的三氯甲烷, 溶液通过55克硅胶过滤, 蒸发三氯甲烷, 剩余物用丙酮- 乙醚结晶, 即得7.2 克(57.5%)3- 丁基-8- 乙基-6- 硫代黄嘌呤, 熔点为206 —207 °C, 从此母液可得到第二批产品2.1 克(16.3%)。

对  $C_{11}H_{14}N_4O S$  ( 分子量为252.3 ) 进行计算的分析:

计算值: C 52.36% H 6.39% N 22.20% S 12.70%

实际值: C 52.26% H 6.48% N 22.25% S 12.66%

#### 实施例4

3-乙基-8- 甲基-6- 硫代黄嘌呤、3-乙基-8- 乙基-6- 硫代黄嘌呤、3-丙基-8- 甲基-6- 硫代黄嘌呤、3-丙基-8- 乙基-6- 硫代黄嘌呤、3-丁基-6- 硫代黄嘌呤和3-丁基-8- 甲基-6- 硫代黄嘌呤都可以

用与如实施例1、2和3所述的3-乙基-6-硫代黄嘌呤、3-丙基-6-硫代黄嘌呤或3-丁基-8-乙基-6-硫代黄嘌呤同样的合成方法来进行合成。

本发明的上述描述仅仅看作为典型的实例，但不论怎么说这并不意味着它仅限于这个范围。